

Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC

Update 2015

Die definitive Radiochemotherapie ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinoms (Stadium-III-NSCLC). Durch die positiven Therapiefortschritte in den letzten Jahrzehnten hat sich die Prognose deutlich verbessert. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die wichtigsten Therapiekonzepte und informiert über Planung und Ablauf der Radiotherapie.

MARKUS GLATZER, PAUL MARTIN PUTORA

SZO 2015; 4: 18–22.



Markus Glatzer



Paul Martin Putora

Das Lungenkarzinom gehört zu den am häufigsten auftretenden Tumorarten weltweit mit einer der höchsten Sterblichkeitsraten. Den Grossteil der Lungenkarzinome macht das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom (non small cell lung cancer = NSCLC) aus. Während die lokal begrenzten NSCLC (= Stadium I und II) überwiegend chirurgisch oder mit stereotaktischer Radiotherapie behandelt werden, stellen die lokal fortgeschrittenen Tumore im Stadium III eine grössere therapeutische Herausforderung dar. Im Gegensatz zu Stadium-IV-NSCLC (= Fernmetastasen, maligner Pleuraerguss), die in der Regel palliativ behandelt werden, kann beim lokal fortgeschrittenen NSCLC mit befallenen lokoregionären Lymphknoten (N2–N3) ein kuratives Therapiekonzept angestrebt werden. Als Standardtherapie gilt hier die kombinierte Radiochemotherapie (1).

Radiochemotherapie

Hierunter versteht man die kombinierte Anwendung von Radiotherapie und zytostatisch wirksamen Substanzen. Bei der simultanen Radiochemotherapie wird die Chemotherapie zeitgleich (begleitend) zur Bestrahlung durchgeführt. Alternativ kann sie vor der Bestrahlung verabreicht werden (= sequenzielle

Chemoradiotherapie). Das Ziel der Kombinationsbehandlung ist eine Therapieintensivierung durch eine zeitnahe Durchführung der genannten Therapieschritte sowie durch mögliche synergistische Effekte an der Tumorzelle und eine daraus resultierende bessere lokale Tumorkontrolle. Zusätzlich können durch die zytostatische Systemtherapie auch kleinste, bildgebend noch nicht erkennbare Metastasen behandelt werden.

Bei der Radiotherapie kommt ionisierende Strahlung zum Einsatz. Diese führt zu physikalischen und chemischen Veränderungen in der Zelle. Zum einen entstehen direkte Strahlenschäden an der DNA, welche in weiterer Folge zur Teilungsunfähigkeit der Tumorzelle führen, zum anderen kommt es zur Ionisation und Anregung von Atomen und Molekülen mit Bildung von Radikalen und Störung wichtiger Makromoleküle (indirekte Schäden). Ionisierende Strahlung führt auch im gesunden Gewebe zu Veränderungen, jedoch hat dieses eine weitaus bessere Reparaturkapazität. Dies stellt die Basis der konventionellen fraktionierten Bestrahlung dar (2 Gy [Gray] tägliche Einzeldosis, 5 x/Woche).

Durch den Einsatz einer sequenziellen Radiochemotherapie konnte das Gesamtüberleben – im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie – nach 5 Jahren von 5% auf 10% erhöht werden. Die konkomitierende Radiochemotherapie führte zu einer weiteren Steigerung auf über 15% Gesamtüberleben nach 5 Jahren (Abbildung 1) (2). Radiotherapie und Chemotherapie in Kombination verstärken aber nicht nur die Wirkung am Tumor, sondern können auch zu mehr Nebenwirkungen führen. Insbesondere die Risiken für eine radiogen induzierte Pneumonitis oder Ösophagitis können je nach Chemotherapie bei konkomitierenden Therapiekonzepten steigen. Bei der Entscheidungsfindung, ob für einen Patienten eher die se-

ABSTRACT

Radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer

Definitive radiochemotherapy is a well-established treatment for locally advanced non-small cell lung cancer (stage III NSCLC). Treatment outcomes have improved over the last decades due to therapeutic advancements. Combined therapy regimens as well as optimized radiotherapy planning have contributed to improving outcomes and minimizing treatment-related toxicity. This article provides an overview of the most common therapeutic concepts and gives insight into radiotherapy planning.

Keywords: radiochemotherapy, locally advanced, lung cancer.

quenzielle oder die simultane Radiochemotherapie zu empfehlen ist, müssen deshalb auch immer der Allgemeinzustand und relevante Nebendiagnosen berücksichtigt werden (1, 3). Das gilt auch für die Frage nach der jeweils optimalen Chemotherapie.

Grundsätzlich können unterschiedliche Chemotherapieregime zum Einsatz kommen. Dabei werden in der Regel zwei Zytostatika kombiniert, wobei eines davon immer eine platinhaltige Substanz sein sollte. Die in der Schweiz am häufigsten gewählten Regime sind: Carboplatin (Carbo)/Paclitaxel (Pac) beziehungsweise Cisplatin (Cis)/Etoposid (Eto). Die Wahl der Substanz wird durch die Patienteneigenschaften sowie das Nebenwirkungsprofil beeinflusst. Während sich das Gesamtüberleben der 2 genannten Chemotherapieregime nicht wesentlich unterscheidet (5-Jahres-Gesamtüberleben 15–20%), sieht man bei der Kombination Carbo/Pac weniger hämatologische Nebenwirkungen, dafür mehr radiotherapieinduzierte Pneumonitiden im Vergleich zu Cis/Eto (4). Weitere mögliche Chemotherapieregime in der Behandlung des NSCLC sollen hier nur kurz erwähnt sein: Cis/Vinorelbin, Cis/Vindesin (Vin), Cis/Pac, Cis/Mitomycin/Vin, Cis/Docetaxel, Cis/Gemcitabin, Carbo/Irinotecan, Carbo/Eto (1, 3, 5–8). Der Einsatz von zielgerichteten Substanzen (z.B. Bevacizumab, Cetuximab, Gefitinib, anti-PD-1-Inhibitoren) ist in diesem Setting noch nicht etabliert.

Für Patienten, die aufgrund von entsprechenden Begleiterkrankungen keine Chemotherapie erhalten können und auch für eine Operation ungeeignet sind, ist die alleinige Radiotherapie zu prüfen. Während bei einer Kombinationstherapie einmal täglich 1,8–2 Gy Einzeldosis zur Anwendung kommen, haben sich bei einer alleinigen Radiotherapie von Lungenkarzinomen auch alternative Fraktionierungsschemata bewährt. Mehrere Studien konnten bei hyperfraktionierten Bestrahlungen (2–3 x/Tag < 1,8 Gy) einen Überlebensvorteil gegenüber konventionellen Dosen/Fraktionen zeigen (9, 10). Sie sind jedoch in den aktuellsten Leitlinien der amerikanischen Strahlentherapie-Gesellschaft (ASTRO) nicht als Standard definiert und sollten derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien zum Einsatz kommen (11).

Ablauf und Planung der Radiotherapie

Zur optimalen Bestrahlungsplanung benötigt jeder Patient vor Therapiestart eine Planungscomputer-tomografie (Planungs-CT) (Abbildung 2). Damit auch an jedem Tag exakt derselbe Bereich bestrahlt werden kann, ist es von entscheidender Bedeutung, dass der Patient bereits beim Planungs-CT möglichst präzise und reproduzierbar gelagert wird. Hier eignen sich verschiedene Positionierungshilfen wie Kniekeile, Armstützen und Lagerungsmatten. In der Regel werden auch Hautmarkierungen am Patienten

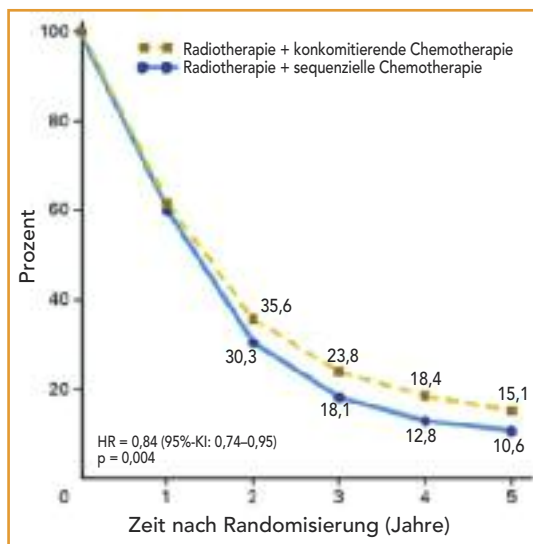


Abbildung 1: Ergebnisse aus einer Metaanalyse: Gesamtüberleben nach 5 Jahren, konkomitierende (gelb) vs. sequenzielle (blau) Radiochemotherapie (adaptiert nach [2]).



Abbildung 2: Planungs-CT mit Lagerungshilfen für die Kopf- und die Armpositionierung.

angebracht – diese dienen der korrekten Lagerung (Positionierung) des Patienten. Da leichte Abweichungen nicht auszuschliessen sind (Organverschieblichkeit, Gewichtsveränderung und Verschiebung der Hautmarkierungen) kann vor der Behandlung mithilfe eines am Linearbeschleuniger (Abbildung 3) angebrachten CT (cone-beam CT) eine dreidimensionale Aufnahme der Tumorregion angefertigt werden. Diese Aufnahmen werden dann mit den Bildern aus dem Planungs-CT verglichen, und je nach Abweichung kann der Behandlungstisch (und damit auch der Patient) korrigierend verschoben werden.



Abbildung 3: Linearbeschleuniger.

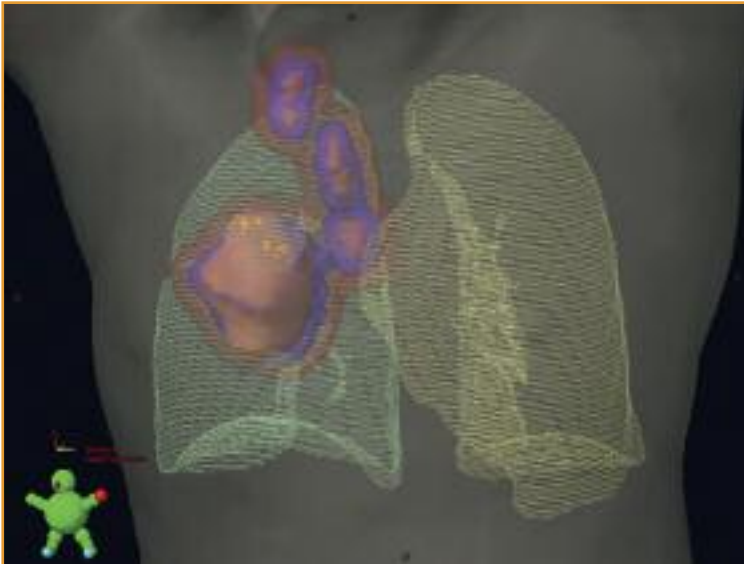


Abbildung 4: Planungsvolumina 3D: In Rosa sind der Primärtumor sowie die im PET-CT auffälligen Lymphknoten zu sehen (GTV). Die hellen orangefarbenen Stellen markieren bewegungsbedingte Erweiterungen des Zielvolumens (ITV). Das blaue Volumen deckt die vermutete mikroskopische Ausdehnung ab (CTV). Das finale Volumen (PTV) ist hier rot abgebildet.

Anhand der im Vorfeld der Behandlung durchgeführten Bildgebung (Planungs-CT, PET-CT) wird vom Radioonkologen der makroskopisch sichtbare Tumor eingezeichnet (gross tumour volume, GTV). Die Zielvolumendefinition stützt sich häufig auch auf die Bildgebung des 18-FDG-PET-CT, hierfür gibt es inzwischen standardisierte Empfehlungen (12). Da die Atmung zu einer Bewegung des Lungentumors führen kann, wurde ein weiteres Bestrahlungsvolumen eingeführt, das ITV (internal target volume). Dabei werden die mögliche Bewegung des Tumors während der Expirations- und der Inspirationsphase mittels 4D-CT erfasst und das Zielvolumen entsprechend angepasst. Um auch die mikroskopischen Ausläufer des Tumors mitzuerfassen, wird in der Re-

gel ein Sicherheitssaum von 5 bis 10 mm innerhalb der Lunge in alle Richtungen um das ITV definiert (clinical target volume, CTV). In weiterer Folge wird um das CTV ein zusätzlicher Sicherheitssaum von 5 bis 15 mm hinzugefügt, um Unsicherheiten der Reproduzierbarkeit der Lagerung zu berücksichtigen. Beim Resultat spricht man dann von einem PTV (planning target volume) (Abbildung 4) (13).

Alternativ dazu kann das Zielvolumen (PTV) in einer bestimmten Atemphase bestrahlt werden. Diese Methode stellt je nach Bestrahlungsdauer und Allgemeinzustand des Patienten eine gewisse Herausforderung dar, kann jedoch ein kleineres Behandlungsvolumen und somit auch eine geringere Lungenbelastung bedeuten.

Beim lokal fortgeschrittenen NSCLC gilt es, zusätzlich zum Primärtumor auch die befallenen Lymphknoten mitzubestrahlen. Während vor Jahren noch beim Stadium III N2–3 mediastinale Lymphknoten elektiv mitbestrahlt wurden, hat sich das aufgrund von Studienergebnissen verändert, sodass heutzutage üblicherweise nur noch die als befallen gewerteten Lymphknoten mit entsprechendem Sicherheitssaum bestrahlt werden. Entscheidend dazu beigetragen haben Erkenntnisse, die zeigten, dass durch eine Schonung der elektiven Gebiete weniger Nebenwirkungen (z.B. Strahlenpneumonitis) bei besserer Tumorkontrolle beobachtet wurden (14, 15).

Üblicherweise werden heutzutage Dosen von 60 bis 66 Gy verwendet. Studien, die eine höhere Dosis untersucht haben, konnten keinen klaren Vorteil damit demonstrieren, zeigten jedoch mehr Nebenwirkungen. Die jüngste, wegweisende Arbeit zu diesem Thema ist die RTOG-0617-Studie (13). Aus dieser randomisierten Phase-III-Studie geht hervor, dass eine Dosiserhöhung auf 74 Gy im Vergleich zur Standarddosis von 60 Gy zu keiner signifikanten Verbesserung im Gesamtüberleben führt (20,3 Monate vs. 28,7 Monate). Möglicherweise werden höhere Dosen in Zukunft bei noch besserer Schonung der gesunden Organe möglich sein (16). Zum jetzigen Zeitpunkt gehört aber die kombinierte Radiochemotherapie mit 60 bis 66 Gy (2 Gy Einzeldosis, 1x täglich, 5x pro Woche über 6 Wochen) und konkomitierender platinhaltiger Chemotherapie zu den am häufigsten angewandten Therapiekonzepten in der Behandlung des Stadium-III-NSCLC.

Dank moderner Bestrahlungstechnik ist es möglich, eine sehr gute Dosisabdeckung am Tumor selbst, bei gleichzeitig guter Schonung der benachbarten Risikoorgane, zu erreichen. Bei Lungenbestrahlungen sind diese Risikoorgane in erster Linie die Lunge selbst, das Herz, die Speiseröhre und das Rückenmark. Trotz guter Schonung des Normalgewebes muss aber mit folgenden möglichen Nebenwirkungen im Therapieverlauf gerechnet werden: Schluckbeschwerden aufgrund einer radiogenen Ösophagi-

tis, Reizhusten, vermehrte Schleimproduktion, Radio-dermatitis sowie 2 bis 8 Monate nach Ende der Radiotherapie ein erhöhtes Pneumonitisrisiko (17–20).

Zusammenfassung

Die Radiochemotherapie ist eine Standardtherapie in der Behandlung des NSCLC im Stadium III. Durch moderne Bestrahlungsplanung und präzise Strahlenapplikation können die Nebenwirkungen entsprechend gering gehalten werden, wobei man erwähnen muss, dass diese in Kombination mit einer Chemotherapie stärker ausfallen können. Die Chemotherapie sollte aus einer platinhaltigen Zweifachkombination bestehen, dabei ist – sofern es die Begleiterkrankungen, der Allgemeinzustand des Patienten und das Bestrahlungsvolumen erlauben – ein konkomitieren- des Therapieschema zu bevorzugen. ▲

Dr. med. Markus Glatzer

E-Mail: markus.glatzer@kssg.ch

und

Paul Martin Putora

E-Mail: paulmartin.putora@kssg.ch

Klinik für Radio-Onkologie

Kantonsspital St. Gallen

9007 St. Gallen

Quellen:

- Bradley JD et al.: Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 187–199.
- Aupérin A et al.: Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journ Clin Oncol* 2010; 28(13): 2181–2190.
- Curran WJ, Jr, et al.: Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(19): 1452–1460.

- Scagliotti G et al.: The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14(3): 253–256.
- Oh IJ et al.: A phase III concurrent chemoradiotherapy trial with cisplatin and paclitaxel or docetaxel or gemcitabine in unresectable non-small cell lung cancer: KASLC 0401. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72(6): 1247–1254.
- Yamamoto N et al.: Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol* 2010; 28(23): 3739–3745.
- Hanna N et al.: Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5755–5760.
- Zatloukal P et al.: Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46(1): 87–98.
- Saunders M et al.: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 137–148.
- Fakiris AJ et al.: Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75(3): 677–682.
- Rodrigues G et al.: Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Practical Radiation Oncology* 2015; 5(3): 141–148.
- Konert T et al.: PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radioth and Oncol* 2015.
- Bradley JD et al.: A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy with or without cetuximab for stage III non-small cell lung cancer: Results on radiation dose in RTOG 0617. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2013.
- Fernandes AT et al.: Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radioth and Oncol* 2010; 95(2): 178–184.
- Rajpara RS et al.: Locoregional tumor failure after definitive radiation for patients with stage III non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2014; 9: 187.
- Cox JD: Are the results of RTOG 0617 mysterious? *International Journal of Radiation Oncol Biolo Physics* 2012; 82(3): 1042–1044.
- Marks LB et al.: Radiation dose-volume effects in the lung. *International Journal of Radiation Oncol Biol Physics* 2010; 76(3): S70–S76.
- Choi YW et al.: Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. *Radiographics* 2004; 24(4): 985–997; discussion 998.
- Chen Y et al.: Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12(1 Suppl 1): 26–33.
- Gross NJ: Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977; 86(1): 81–92.

Merkmale

- ▲ Die **Radiochemotherapie** gehört zu den etablierten Verfahren in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC.
- ▲ **Lokal fortgeschrittene NSCLC** werden unterteilt in die Stadien IIIA (T1-3 N2, T4 N1) und IIIB (T1-3 N3, T4 N2).
- ▲ Eine **kurative Radio-(chemo-)therapie** für das lokal fortgeschrittene NSCLC dauert in der Regel 6 Wochen (60 Gy Gesamtdosis in 30 Fraktionen à 2 Gy Einzeldosis, 5 Bestrahlungen pro Woche).
- ▲ Die **sequenzielle oder konkomitierende Chemotherapie** besteht üblicherweise aus einer platinhaltigen Zweifachkombination.